



Report del progetto
AMD KIDNEY DIGITAL TWIN:

focus su
**Modello di Previsione
del rischio di MRC entro 3 anni**



SOMMARIO

EPIDEMIOLOGIA DELLA MALATTIA RENALE CRONICA NEL DIABETE	3
IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO NEL CONTROLLO DELLA PROGRESSIONE DELLA MALATTIA RENALE CRONICA NEL DIABETE	3
GLI STUDI EPIDEMIOLOGICI ITALIANI	4
PREVENZIONE E DIAGNOSI PRECOCE DELLA MRC NEL DIABETE	5
DIGITAL TWIN: UNO STRUMENTO PER LA PREVENZIONE PERSONALIZZATA NEL DIABETE	5
IL PROGETTO PROPOSTO: CREARE I PRESUPPOSTI PER LA CREAZIONE DI UN ‘AMD KIDNEY DIGITAL TWIN’ A SUPPORTO DEL DIABETOLOGO	6
METODOLOGIA.....	7
FONTE DATI.....	7
IL METODO UTILIZZATO NELL’ANALISI: LLM (LOGIC LEARNING MACHINE), UNO STRUMENTO BASATO SUL MACHINE LEARNING EXPLAINABLE A REGOLE ESPLICITE	8
APPROCCIO UTILIZZATO PER L’ANALISI: INTEGRAZIONE DI ML INTERPRETABILE CON MODELLI DI STATISTICA TRADIZIONALE (ANALISI MULTIVARIATA).....	8
LA AI TRASPARENTE SU CUI SI BASA IL PROGETTO: GARANZIA DI AUGMENTED INTELLIGENCE, INFORMED DECISIONS E COMPLIANCE CON GDPR, AI ACT E LEGGE ITALIANA132/2025.....	9
LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO D’INSORGENZA MRC ENTRO 3 ANNI	9
CRITERI DI SELEZIONE E NUMEROSITÀ DEL CAMPIONE.....	9
MODELLAZIONE ML: RISULTATI	12
COMMENTO SULL’IMPORTANZA DEL RUOLO DELLA DEVIAZIONE STANDARD DELL’EGFR QUALE PREDITTORE INDIPENDENTE DI FUTURA MRC	14
VANTAGGI DATI DALLA PREVISIONE DEL RISCHIO DI MRC ENTRO 3 ANNI	14
<i>Vantaggi clinici: la ‘Finestra di opportunità’</i>	<i>14</i>
<i>Benefici organizzativi e gestionali.....</i>	<i>15</i>
<i>Impatto sulla Qualità di Vita (QoL).....</i>	<i>15</i>
<i>Riduzione della mortalità</i>	<i>15</i>
<i>Sostenibilità economica: contenimento dei costi.....</i>	<i>15</i>
L’APPLICAZIONE AMD KDT (KIDNEY DIGITAL TWIN)	16
SCOPO DELL’APPLICAZIONE AMD KDT (KIDNEY DIGITAL TWIN)	16
FUNZIONI PRINCIPALI	16
UTENTI E CONTESTO D’USO	16
CONOSCENZA SU CUI SI BASA L’APPLICAZIONE	16
AUTORIZZAZIONI, AMMINISTRAZIONE E REQUISITI DI PRIVACY.....	17
FUNZIONALITÀ PRINCIPALI LATO UTENTE	18
BIBLIOGRAFIA.....	19

Epidemiologia della malattia renale cronica nel diabete

La malattia renale cronica (CKD) rappresenta una delle complicanze più frequenti e gravi del diabete mellito. La prevalenza di CKD tra le persone con diabete è stimata tra il 20% e il 40%, con una tendenza all'aumento proporzionale all'incremento globale della prevalenza del diabete stesso. Si stima che circa il 40% delle persone con diabete svilupperà CKD nel corso della vita. Il diabete è la causa principale di insufficienza renale terminale a livello mondiale e rappresenta circa la metà dei nuovi casi di insufficienza renale negli Stati Uniti. La CKD nel diabete si manifesta tipicamente dopo 5-15 anni dalla diagnosi di diabete tipo 1, mentre può essere già presente al momento della diagnosi di diabete tipo 2. La presenza di CKD nei pazienti diabetici aumenta significativamente il rischio di eventi cardiovascolari, insufficienza cardiaca e mortalità[1].

I principali fattori di rischio modificabili per lo sviluppo e la progressione della malattia renale cronica nei pazienti con diabete sono:

1. Controllo glicemico subottimale: L'iperglicemia persistente è il fattore causale più importante; il mantenimento di un target di HbA1c inferiore al 7% riduce il rischio di progressione della nefropatia diabetica[1].
2. Ipertensione arteriosa: La pressione arteriosa elevata accelera la progressione della CKD; il controllo pressorio, preferibilmente con ACE-inibitori o ARB, è raccomandato soprattutto in presenza di albuminuria[1].
3. Albuminuria: la presenza di albuminuria è sia marker che fattore di rischio; la riduzione dell'albuminuria tramite RAS-inibitori, SGLT2-inibitori e antagonisti dei recettori mineralcorticoidi (come finerenone) rallenta la progressione[1].
4. Dislipidemia: l'ipercolesterolemia e l'ipertrigliceridemia sono associati a peggioramento della funzione renale; l'uso di statine è raccomandato per tutti i pazienti con diabete e CKD[1].
5. Obesità: l'eccesso ponderale favorisce l'insulino-resistenza e l'ipertensione; la riduzione del peso corporeo migliora il controllo pressorio e metabolico[2].
6. Dieta ricca di sodio e proteine animali: l'eccesso di sodio aumenta la pressione arteriosa e l'albuminuria; una dieta con restrizione di sodio e preferenza per proteine vegetali può essere benefica[2].
7. Fumo di sigaretta: il fumo è associato a maggiore incidenza e progressione di CKD; la cessazione è fortemente raccomandata[2].
8. Sedentarietà: l'attività fisica regolare è associata a minore progressione della CKD e riduzione del rischio cardiovascolare[2].

La gestione multifattoriale prevede l'ottimizzazione di tutti questi fattori tramite modifiche dello stile di vita e terapie farmacologiche mirate[1].

Il trattamento farmacologico nel controllo della progressione della malattia renale cronica nel diabete

Gli ACE-inibitori e gli ARB rimangono la terapia di base, come dimostrato nei trial IDNT (irbesartan) [3] RENAAL (losartan) [4] con effetti protettivi sulla progressione della nefropatia diabetica.

L'uso combinato di SGLT2-inibitori, GLP-1 agonisti e ns-MRA, oltre al controllo pressorio e glicemico, rappresentano l'approccio più efficace secondo le evidenze più recenti[1],[5] [6]

Gli studi più recenti evidenziano che gli SGLT2-inibitori sono il trattamento farmacologico con la più solida efficacia nella prevenzione della progressione della malattia renale cronica nei pazienti diabetici, con benefici che includono la riduzione del rischio di insufficienza renale terminale, morte per cause renali e cardiovascolari, e ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Questi effetti sono stati confermati da numerosi trial randomizzati e metanalisi, e la raccomandazione di prima linea è sostenuta sia dalle linee guida Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) che

dall'American Diabetes Association, che suggeriscono l'uso di SGLT2-inibitori in pazienti con diabete tipo 2, CKD e eGFR ≥ 20 ml/min/1,73m² [1][5].

Gli SGLT2-inibitori sono stati valutati in studi di grande rilievo come CREDENCE (canagliflozin) [7] DAPA-CKD (dapagliflozin) [8] ed EMPA-KIDNEY (empagliflozin) [9], [10] dimostrando una significativa riduzione del rischio di progressione verso l'insufficienza renale terminale, declino sostenuto dell'eGFR e morte cardiovascolare. Questi benefici si osservano anche in pazienti con CKD avanzata.

Gli agonisti del recettore GLP-1 offrono benefici aggiuntivi, in particolare nella riduzione degli eventi cardiovascolari e della progressione dell'albuminuria; tuttavia, le evidenze relative alla loro efficacia sulla progressione verso l'insufficienza renale terminale sono più limitate rispetto a quelle disponibili per gli SGLT2-inibitori.

Gli agonisti del recettore GLP-1, come semaglutide e liraglutide, hanno mostrato riduzione dell'albuminuria e rallentamento del declino dell'eGFR in studi come FLOW [11], LEADER [12] e SUSTAIN-6 [13], anche se le evidenze sull'efficacia nella progressione verso l'ESKD sono inferiori rispetto agli SGLT2-inibitori. Nei pazienti con CKD sono raccomandati come opzione aggiuntiva o alternativa, in particolare nei pazienti con elevato rischio cardiovascolare, presenza di albuminuria persistente, obesità o scarso controllo glicemico, nonché nei soggetti con controindicazione o intolleranza agli SGLT2-inibitori [14] [1] [5].

Gli antagonisti non steroidei del recettore dei mineralcorticoidi (ns-MRA), come finerenone, sono indicati nei pazienti con albuminuria persistente nonostante terapia massimale con ACEi/ARB, eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m² e potassiemia normale. Offrono una riduzione del rischio di progressione renale e di eventi cardiovascolari, tuttavia il beneficio è generalmente inferiore rispetto agli SGLT2-inibitori e il rischio di iperkaliemia richiede monitoraggio [1] [5] [15].

Gli antagonisti non steroidei del recettore dei mineralcorticoidi (ns-MRA), in particolare finerenone, sono stati valutati nei trial FIDELIO-DKD [16] e FIGARO-DKD [17], mostrando riduzione del rischio di progressione renale e di eventi cardiovascolari in pazienti con diabete e CKD.

In sintesi: gli ACE-inibitori e gli ARB rimangono la terapia di base con effetti protettivi sulla progressione della nefropatia diabetica. L'uso combinato di SGLT2-inibitori, GLP-1 agonisti e ns-MRA, oltre al controllo pressorio e glicemico, rappresentano l'approccio più efficace secondo le evidenze più recenti.

Gli studi epidemiologici italiani

I principali studi epidemiologici pubblicati in Italia sulla malattia renale cronica nei pazienti con diabete includono il RIACE Italian Multicentre Study, che ha analizzato oltre 15.000 soggetti con diabete tipo 2, evidenziando che la forma non albuminurica di insufficienza renale è prevalente, soprattutto nelle donne, e che la CKD si associa a una maggiore variabilità dell'HbA1c e a un profilo di rischio cardiovascolare sfavorevole [18][19].

Analisi longitudinali su dati degli Annali dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) hanno evidenziato un aumento degli anni vissuti con disabilità attribuibili a CKD nei diabetici, con trend in crescita soprattutto tra gli uomini [20]. Gli studi derivati dagli Annali AMD hanno fornito una panoramica dettagliata sull'epidemiologia e la progressione della malattia renale cronica nei pazienti con diabete in Italia.

Nei pazienti con diabete di tipo 2, la forma non albuminurica di danno renale è risultata la più frequente, contribuendo in modo significativo al carico di morbidità da insufficienza renale terminale, sebbene associata a un rischio di progressione inferiore rispetto alla nefropatia con albuminuria. La variabilità intra-individuale di HbA1c, lipidi, uricemia e pressione arteriosa si sono dimostrati un determinante più importante nella progressione della CKD rispetto ai valori medi di ciascun parametro. Fattori come ipertensione, iperuricemia, trigliceridi elevati e HDL basso sono risultati

predittori indipendenti di insorgenza di CKD, mentre il controllo pressorio ottimale riduce l'albuminuria ma non elimina il rischio di progressione, con possibile effetto J-curve sull'eGFR a valori pressori molto bassi [21][22].

In particolare, uno studio pubblicato recentemente [23] ha analizzato la prevalenza e i determinanti clinici del rapido declino del tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR) in pazienti con diabete di tipo 2 (T2D) di nuova diagnosi. Il declino rapido dell'eGFR, definito come una riduzione superiore a 5 mL/min/1.73 m² all'anno, è un predittore indipendente di malattia renale terminale (ESKD) e mortalità.

Lo studio ha analizzato i dati di 105.163 pazienti con T2D di nuova diagnosi provenienti dal database Annali AMD. I risultati mostrano che il 12,9% dei pazienti ha sperimentato un rapido declino dell'eGFR in un periodo di follow-up di 3 anni. I principali fattori predittivi di questo declino includono età avanzata, sesso femminile, livelli elevati di HbA1c, fumo, eGFR iniziale elevato, albuminuria e retinopatia. Lo studio sottolinea l'importanza di monitorare le variazioni dinamiche dell'eGFR e di includerle nella definizione di malattia renale cronica (CKD), per una gestione più accurata dei pazienti a rischio. Inoltre, evidenzia la necessità di strategie preventive mirate per ridurre il rischio di declino rapido della funzione renale.

Prevenzione e diagnosi precoce della MRC nel diabete

Nel corso degli ultimi decenni, la comunità scientifica internazionale ha promosso un ampio ventaglio di iniziative volte a potenziare la prevenzione e la diagnosi precoce della malattia renale cronica (MRC) in pazienti affetti da diabete mellito. Tra le principali strategie adottate si annoverano l'aggiornamento continuo delle linee guida evidence-based, [1][5] la formulazione di documenti di consenso multidisciplinari [24] e l'integrazione di sistemi informatizzati di cartella clinica elettronica. [25][26][27]

Questi interventi sono finalizzati a ottimizzare il monitoraggio dei biomarcatori di funzione renale, favorire l'individuazione precoce del danno renale incipiente e promuovere un approccio terapeutico tempestivo, personalizzato e fondato sulle migliori evidenze disponibili.

Digital twin: uno strumento per la prevenzione personalizzata nel diabete

Negli ultimi anni, con obiettivi di prevenzione, anticipazione del rischio e personalizzazione delle strategie terapeutiche, si è progressivamente affermato il paradigma del *Health Digital Twin* (HDT). L'HDT costituisce una replica digitale di un'entità fisica — individuo, organo o funzione — in grado di riprodurre il comportamento in differenti condizioni fisiopatologiche [28][29].

Basato su modelli di simulazione avanzati e sull'integrazione di algoritmi di intelligenza artificiale (AI) e *machine learning* (ML), l'HDT elabora e interpreta dati clinici e operativi per generare previsioni a supporto del processo decisionale medico. L'aggiornamento continuo, anche in tempo reale, consente un monitoraggio dinamico dei parametri critici e l'attuazione di interventi precoci finalizzati alla prevenzione di eventi avversi o complicanze.

In ambito sanitario, l'HDT rappresenta uno strumento emergente per la gestione predittiva e personalizzata della malattia [30]. In diabetologia, il suo potenziale risiede nel miglioramento del controllo glicemico e nella riduzione del rischio di complicanze croniche, in particolare di natura renale [31][32].

Il progetto proposto: creare i presupposti per la creazione di un 'AMD Kidney Digital Twin' a supporto del diabetologo

Proponiamo di effettuare un'analisi dati e uno studio di fattibilità basato sull'Intelligenza Artificiale per definire l'architettura di un 'AMD Kidney Digital Twin' (AMD-KDT), per eventuali sviluppi da valutare successivamente. L'AMD-KDT si potrebbe configurare come uno strumento a valenza scientifica, educativa e formativa, pensato per potenziare e rendere più agevoli le decisioni informate del diabetologo, con l'obiettivo clinico di preservare il più a lungo possibile la funzione renale nel paziente con diabete di tipo 2.

Gli aspetti indirizzati in questo progetto si riferiscono a:

1. LA PREVISIONE DEL RISCHIO D'INSORGENZA DI MRC;
2. LA STIMA SUL PROBABILE ANDAMENTO DELL'eGFR DOPO 3 ANNI DALLA VISITA CORRENTE (IN CASO DI INTRODUZIONE/NON INTRODUZIONE DI SGLT2i).

PER QUANTO RIGUARDA L'OBIETTIVO 1 (VALUTAZIONE RISCHIO D'INSORGENZA DI MRC) SONO PREVISTE LE SEGUENTI ATTIVITÀ:

1. Creazione di un modello di Machine Learning di classificazione con obiettivi CONOSCITIVI:

- Individuazione delle caratteristiche correlate a 2 tipologie di pazienti: rischio MRC entro 3 anni SI/NO
- Esplicitazione dell'affidabilità del modello
- Esplicitazione (AI trasparente) delle caratteristiche individuate per i due sottogruppi di pazienti
- Fotografia di su una serie di variabili al baseline (3 anni prima del manifestarsi della MRC) e al manifestarsi della MRC

2. Descrizione degli aspetti architetturali e funzionali di una possibile applicazione di KIDNEY DIGITAL TWIN, CON OBIETTIVI EDUCATIVI E SCIENTIFICO-FORMATIVI, che fornisca:

- Una previsione: responso in real time sul probabile rischio d'insorgenza di MRC entro 3 anni dalla visita corrente per un paziente con DT2
- L'esplicitazione delle motivazioni correlate al responso
- L'eventuale bibliografia a supporto

PER QUANTO RIGUARDA L'OBIETTIVO 2, (STIMA PROBABILE ANDAMENTO DELL'EGFR DOPO 3 ANNI), SONO PREVISTE LE SEGUENTI ATTIVITÀ:

1. Creazione modelli di ML di regressione con obiettivi PREDITTIVI (CONOSCITIVI)

- 2 modelli predittivi che stimano il valore di eGFR (o la sua pendenza-slope) dopo 3 anni nelle 2 casistiche:
 - prescrizione di SGLT2i alla visita → SI
 - prescrizione di SGLT2i alla visita → NO
- Esplicitazione affidabilità del modello
- Esplicitazione delle variabili che influenzano il fenomeno analizzato
- Fotografie con dettagli su una serie di variabili al baseline (prescrizione SGLT2i) e dopo 3 anni

3. Descrizione degli aspetti architetturali e funzionali di una possibile applicazione di KIDNEY DIGITAL TWIN, CON OBIETTIVI EDUCATIVI E SCIENTIFICO-FORMATIVI, che fornisca:

- Stima valore eGFR dopo 3 anni in caso di utilizzo di SGLT2i alla visita → SI

- Stima valore eGFR dopo 3 anni in caso di utilizzo di SGLT2i alla visita → NO

Metodologia

Fonte dati

Il progetto proposto si basa su database e dati di proprietà esclusiva di AMD. Nello specifico, si fa riferimento al DB Annali 2023 che contiene:

- 1.587.873 soggetti con diabete tipo 2, 112.041 con diabete tipo 1, 3.769 LADA, 171.127 diabete gestazionale e 66.238 con altre forme di diabete (periodo 2010-2023)
- Si riportano a titolo esemplificativo le numerosità di alcune fra le variabili raccolte nel DB Annali AMD:
- 11.585.690 valori di peso
- 3.087.942 circonferenze vita
- 9.775.863 valori pressori
- 17.565.628 HbA1c
- 180.482.739 dati di laboratorio
- 91.478.941 dati di farmaci
- 145.787.409 complicanze e comorbidità

NB: laddove, negli ambiti di progetto proposti, si preveda di creare modelli, algoritmi e software, essi rimangono di proprietà di AMD. Al cliente viene consegnata la reportistica che illustra metodologia e risultati prodotti.

Le tipologie di dati contenuti nel DB Annali e utilizzati nelle analisi previste per questo progetto sono sintetizzati alla tabella che segue:

PARAMETRI ANTROPOMETRICI	PARAMETRI ORGANIZZATIVI
Età	Q-score
Sesso	Anni di osservazione presso il centro di diabetologia
Peso	Durata della malattia
Altezza	TRATTAMENTI
Body mass index (BMI)	Terapie per il diabete (tipo e associazioni)
Pressione Arteriosa (Sistolica, Diastolica)	Terapie ipolipemizzanti (tipo e associazioni)
<i>(e relative variabili derivate o indici calcolati in base ai parametri sopra elencati)</i>	Terapie antipertensive (presenza, tipo e associazioni)
PARAMETRI BIOCHIMICI	Terapie per la tiroide
HbA1c	COMPLICANZE E COMORBIDITÀ
Glicemia	Nefropatia
Trigliceridi	Fibrillazione atriale
Colesterolo totale	Scompenso cardiaco
HDL	Ictus
LDL	Complicanze CVD
Creatinina	Vasculopatia
eGFR	Arteropatia periferica
Micro–Macro/albuminuria	Neuropatia
Acido urico sierico	Complicanze piede
GOT	Complicanze occhio
GPT	Epatopatia

Il metodo utilizzato nell'analisi: LLM (Logic Learning Machine), uno strumento basato sul Machine Learning Explainable a regole esplicite

Il Machine Learning (ML) è in grado di analizzare i dati senza formulare ipotesi a priori, con la possibilità di prevedere valori di output su nuovi dati, cioè su dati non utilizzati durante l'addestramento.

Una particolare tecnica di ML, la LLM (Logic Learning Machine), si basa su algoritmi nativamente trasparenti (clear box o glass box), costruendo modelli composti da insiemi di regole intelligibili che permettono di estrarre conoscenze sulle variabili analizzate e sulle loro relazioni, rispetto ad un outcome definito (es. previsione dell'evoluzione della patologia, previsione di complicanze, etc).

In letteratura esistono due paradigmi principali per la generazione di regole: i decision tree, che adottano un approccio del tipo divide-and-conquer per generare il modello finale, e i metodi basati sulla ricostruzione di funzioni booleane, che costruiscono l'insieme delle regole seguendo una logica aggregativa.

LLM è un algoritmo proprietario che implementa il modello di switching neural network per risolvere problemi di classificazione, producendo insiemi di regole intelligibili espresse nella forma: "IF premessa..., THEN conseguenza...". La premessa contiene una o più condizioni sulle variabili in input, mentre la conseguenza rappresenta il valore di output o l'outcome definito come obiettivo (ad es. 'rischio SI/NO') [33][34][35][36].

La tecnica di generazione delle regole su cui si basa la LLM identifica un insieme di variabili particolarmente rilevanti, associate a uno specifico esito (ovvero, che influenzano l'outcome), e fa emergere, in modo esplicito e comprensibile, le condizioni relative a tale esito, indicando anche le soglie importanti per ciascuna variabile in input, ovvero, i cosiddetti cut-off ai quali si inverte la probabilità di appartenere ad una certa classe di output o un'altra (es. 'rischio SI/NO'). L'approccio "clear box" adottato dalla LLM consente un'autentica explainable AI, in grado di fornire risultati trasparenti, interpretabili e affidabili, così come generati dall'algoritmo di ML, senza necessità di applicare strumenti di 'decriptazione' degli algoritmi, come ad esempio il metodo SHAP, basato sui valori di Shapley.

Approccio utilizzato per l'analisi: integrazione di ML interpretabile con modelli di statistica tradizionale (analisi multivariata)

Per la costruzione del modello è stato adottato un approccio stepwise e iterativo, testando diversi insiemi di predittori e mantenendo le variabili che, oltre a migliorare l'accuratezza predittiva, risultavano coerenti con le conoscenze cliniche.

Inoltre, il machine learning trasparente è stato integrato con la statistica multivariata tradizionale, utilizzando il primo per esplorare e selezionare i predittori più informativi e la seconda per confermarne la rilevanza e rifinire il modello finale.

La AI trasparente su cui si basa il progetto: garanzia di Augmented Intelligence, Informed Decisions e compliance con GDPR, AI Act e legge italiana 132/2025

La possibilità di analizzare 'in chiaro' la logica di discriminazione 'appresa' dall'algoritmo della LLM consente agli esperti, per questo progetto i diabetologi di AMD, di controllare i criteri di funzionamento alla base del modello di machine learning prodotto. Infatti, l'approccio proposto rispetta il paradigma su cui si basa la 'augmented AI', che potenzia e amplia con 'informed decisions' la capacità decisionale del diabetologo, garantendo piena compliance con il GDPR, l'AI Act europeo (Regolamento UE 2024/1689) e la Legge 23 settembre 2025, n. 132 (recepimento e integrazione nazionale dell'AI Act).

Si sottolinea infatti che, per l'AI act, fra i 'sistemi ad alto rischio' sono inclusi i sistemi di supporto decisionale clinico, algoritmi di diagnostica assistita, sistemi di monitoraggio dei pazienti, software che influiscono su trattamenti terapeutici o chirurgici, i quali necessitano di supervisione umana costante, tracciabilità delle decisioni e valutazioni d'impatto specifiche [37]. Per quanto riguarda la legge 132/25 "Viene anche ribadito, ai commi 2 e 3 della stessa disposizione, la necessità di sicurezza, trasparenza, correttezza, qualità e appropriatezza dei processi di sviluppo di sistemi di AI per finalità generali, sottolineando la necessità del «rispetto dell'autonomia e del potere decisionale dell'uomo» e dell'assicurazione di possibilità della «sorveglianza e dell'intervento umano» [38].

La valutazione del rischio d'insorgenza MRC entro 3 anni

Criteri di selezione e numerosità del campione

Per lo sviluppo del modello di Machine Learning finalizzato alla previsione del rischio di Malattia Renale Cronica (MRC) a 3 anni, è stata adottata una metodologia rigorosa per la selezione delle visite e il calcolo delle variabili predittive, distinguendo tra componenti statiche (puntuali) e dinamiche (longitudinali).

Finestra temporale e identificazione delle visite 'Target'

Il dataset è stato costruito analizzando retrospettivamente le visite di tutti i pazienti con DT2 contenuti nel DB Annali 2023, in un arco temporale che si estende fino a 6 anni prima dell'evento target ('visita index': diagnosi di MRC per la coorte MRC-SI, ultima visita di controllo per MRC-NO).

Sono stati definiti specifici time-point di riferimento:

Visita Index per MRC-SI: il momento in cui si rileva la presenza di malattia. Visite Precedenti (MRC-1, MRC-2, MRC-3): visite effettuate rispettivamente circa 1, 2 e 3 anni prima della visita index (il processo è schematizzato nella **Figura 1**).

Visita Index per MRC-NO: l'ultima visita del paziente nella cui storia non è mai stata rilevata la malattia (UV). Visite Precedenti (UV-1, UV-2, UV-3, UV-4, UV-5): visite effettuate rispettivamente circa 1, 2, 3, 4, e 5 anni prima della visita index. Per la coorte MCR-NO sono state escluse le visite UV-1 e UV-2, in quanto non è noto se la malattia renale potrà manifestarsi 1 o 2 anni dopo la visita UV. Per questi pazienti si utilizzano le visite UV-3, UV-4, UV-5 (il processo è schematizzato nella **Figura 2**).

Finestra di Tolleranza: per ogni time-point annuale è stata ammessa una finestra di tolleranza di +/- 150 giorni per intercettare la visita clinica reale più vicina all'intervallo teorico ideale.

Numerosità del campione

I pazienti che compongono le coorti sono, complessivamente:

	ESEMPI ¹	PAZIENTI ²	ESEMPI/PAZIENTI
MRC-SI	36.264	25.158	1.44
MRC-NO	155.177	110.849	1.40

1: numero di visite utilizzate dal modello per il training

2: numero di pazienti che compongono il gruppo definito

Definizione e calcolo delle variabili

L'analisi prevede due tipologie di features per alimentare l'algoritmo:

Variabili Statiche (Snapshot)

Rappresentano la fotografia clinica del paziente in uno specifico momento.

Modalità di rilevazione: vengono estratte puntualmente alla data della singola visita considerata (MRC-1, MRC-2 o MRC-3; UV-3, UV-4 o UV-5).

Gestione dei dati mancanti (Missing Data): la presenza di tutte le visite annuali non è mandatoria. Se una visita specifica (es. MRC-1) è assente, il modello utilizza le visite disponibili (es. MRC-2 e/o MRC-3), sia per MRC o per UV, massimizzando l'uso delle informazioni cliniche presenti senza scartare l'intero paziente ("pairwise deletion" implicita).

Variabili Dinamiche (Trend Longitudinale)

Catturano l'evoluzione nel tempo dei parametri clinici, fondamentali per intercettare il declino funzionale (es. media/stDev/trend eGFR nei 3 anni precedenti alla visita corrente; Δ eGFR fra MRC-4 e MRC-1).

Finestra di osservazione (Look-back period): per ogni visita target considerata, le variabili dinamiche sono calcolate analizzando TUTTE le visite effettuate nei 3 anni precedenti.

Esempio: per calcolare i trend alla visita MRC-1, si analizzano i dati storici nel periodo tra MRC-4 e MRC-1. Per la visita MRC-3, si analizza la storia clinica tra MRC-6 e MRC-3.

Criteri di validità per il calcolo: affinché le variabili dinamiche (Trend, Delta, Deviazione Standard) siano calcolabili e affidabili, sono stati imposti due vincoli stretti:

Ancoraggio temporale: è fondamentale la presenza del dato storico all'inizio della finestra di osservazione (es. visita a -3 anni dalla visita considerata, con tolleranza +/- 150 giorni). Senza il dato iniziale (baseline del periodo), il trend non viene calcolato.

Densità dei dati: sono necessarie almeno 2 misurazioni/visite all'interno della finestra dei 3 anni precedenti. Se le visite disponibili sono inferiori a 2 (<2), le variabili dinamiche vengono considerate insufficienti e poste a valore NULL, evitando di introdurre rumore statistico con trend basati su dati troppo scarsi.

Il processo di selezione utilizzato garantisce che ogni predizione sia basata su dati solidi: le variabili statiche forniscono lo stato attuale, mentre le variabili dinamiche arricchiscono il modello solo quando esiste una storia clinica sufficientemente densa e profonda (almeno 3 anni di storico con almeno 2 punti dati) per tracciare una traiettoria di rischio affidabile (**Figura 1** e **Figura 2**).

Figura.1 Schema per la determinazione delle visite (e dei parametri statici e dinamici) per la coorte MRC-SI

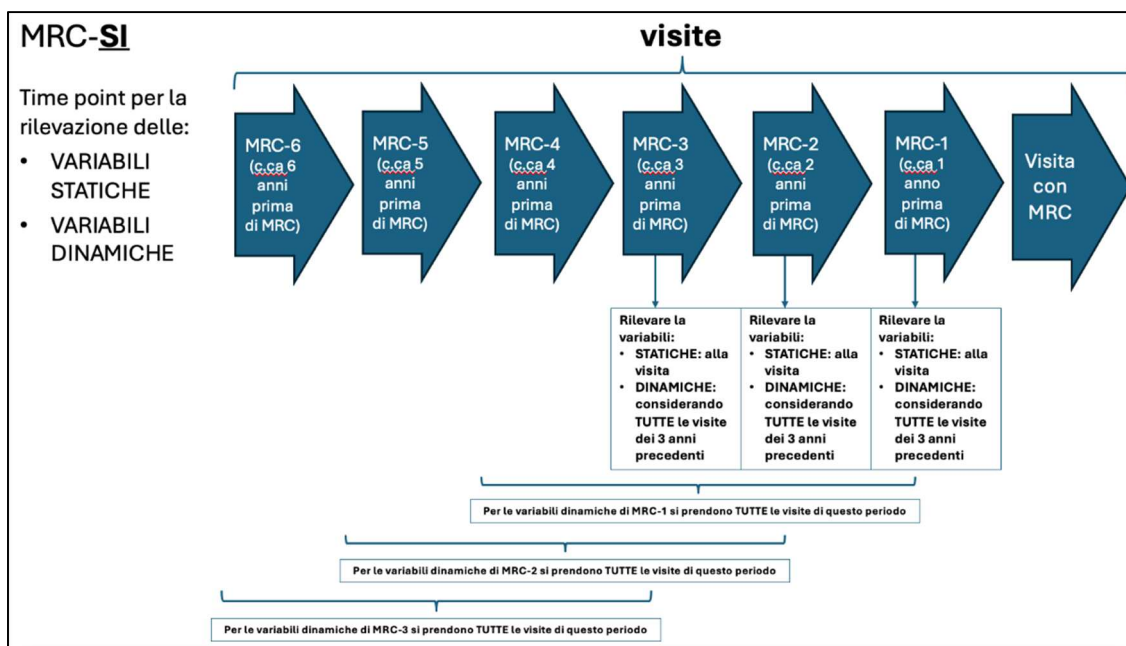
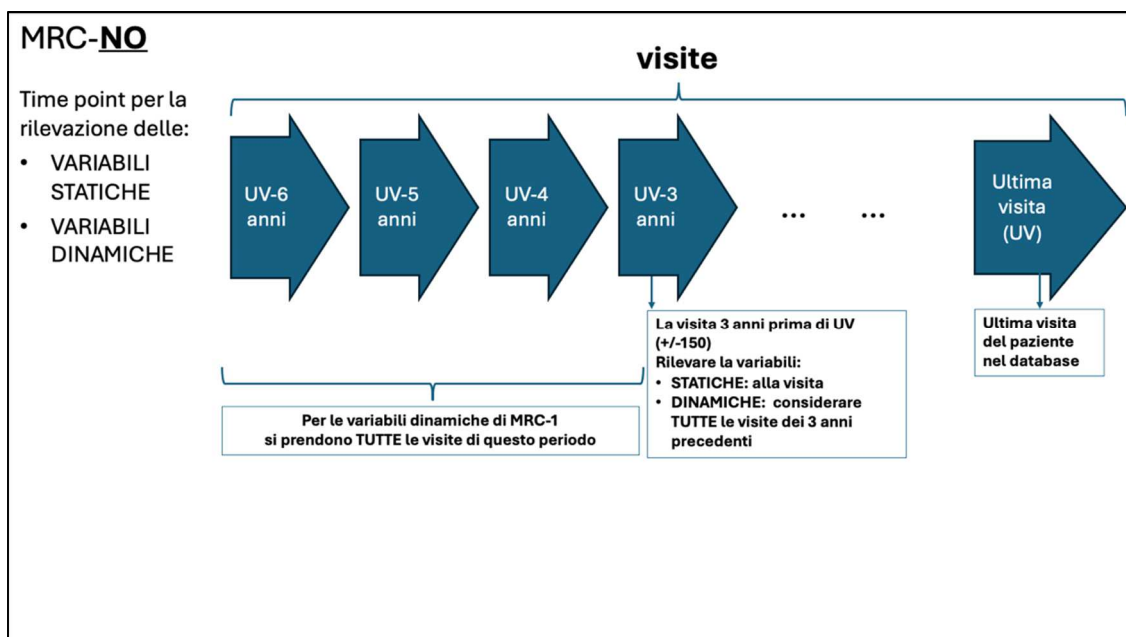


Figura.2 Schema per la determinazione delle visite (e dei parametri statici e dinamici) per la coorte MRC-NO

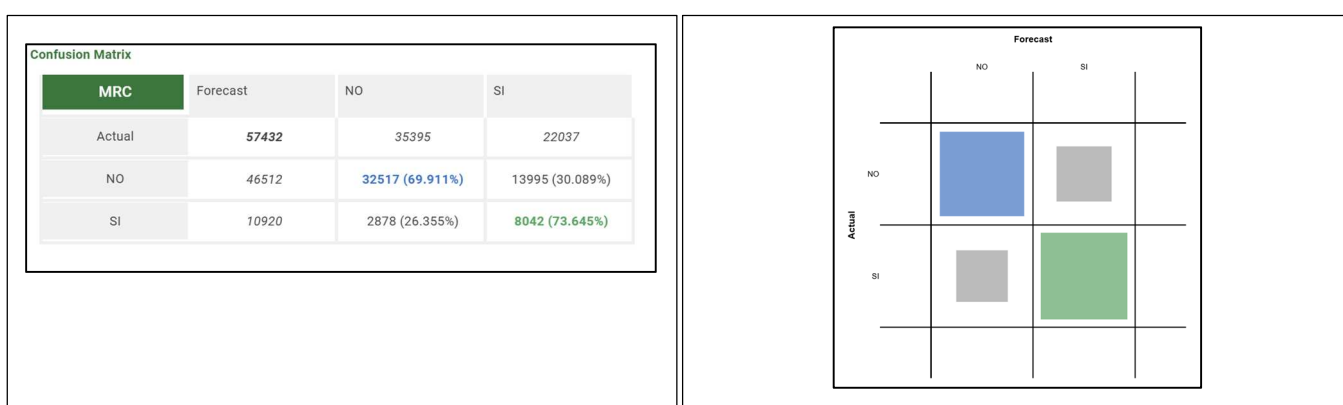


Modellazione ML: risultati

Per quanto riguarda la modellazione sul rischio MRC a 3 anni il modello presenta un'affidabilità media del 72%, con sensibilità pari a 74%, specificità pari a 70%, accuratezza pari a 71%, F1 score pari a 49% (per questa prima fase il modello è stato configurato privilegiando la sensibilità rispetto alla specificità, per l'importanza attribuita alla rilevazione precoce del rischio), NPV pari a 92%, precisione (PPV) pari a 37% e ROC AUC pari a 80%.

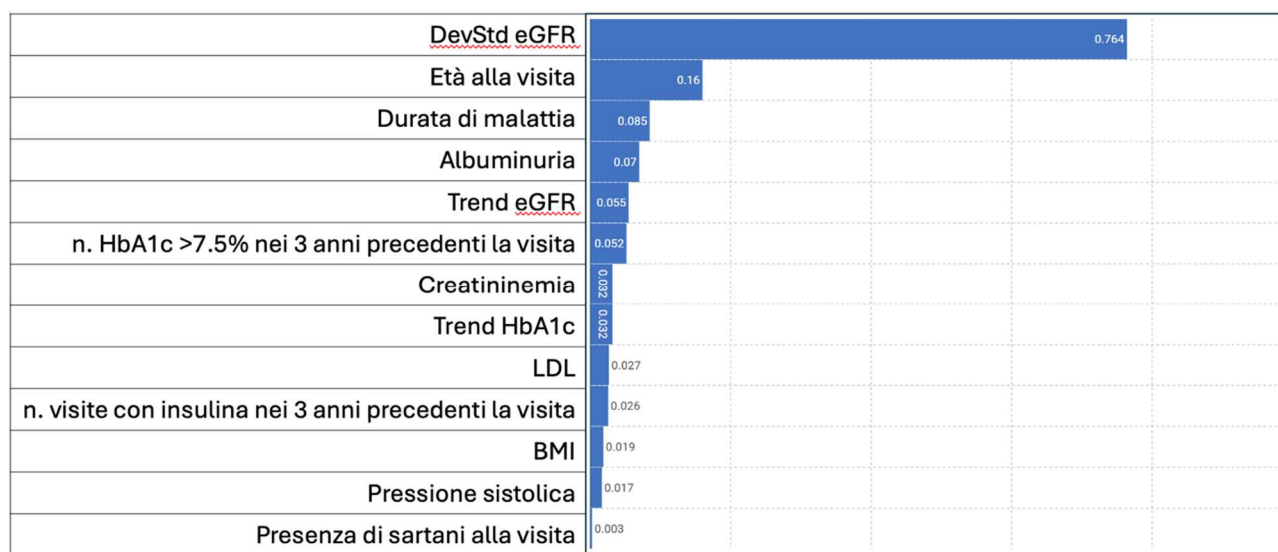
Il modello di regressione logistica multivariata, costruito utilizzando le principali variabili del feature ranking riportato di seguito, ha mostrato un'accuratezza pari all'82%.

Segue schema con la confusion matrix, ovvero la matrice che riporta le performance del modello relativamente alla capacità di discriminare veri-positivi (TP), veri-negativi (TN), falsi-positivi (FP), falsi-negativi (FN).



Di seguito è riportato il feature ranking, cioè l'elenco, in ordine di importanza, dei parametri che il modello XAI della Logic Learning Machine utilizza nelle combinazioni di fattori alla base delle regole che stimano la probabilità di insorgenza (o non insorgenza) di MRC. A ciascuna variabile la LLM ha attribuito un relevance score, un punteggio normalizzato tra 0 e 1 che quantifica il contributo relativo della variabile all'outcome analizzato: punteggi più elevati indicano un maggior potere predittivo di quella variabile.

Molte delle variabili utilizzate nella modellazione erano presenti sia nella forma statica, sia in quella dinamica (es. trend, media, stdDev): l'algoritmo ha scelto le variabili, e le relative forme statiche e/o dinamiche, che gli consentivano una miglior performance di discriminazione rispetto all'outcome.



La deviazione standard dell'eGFR nei 3 anni precedenti la visita considerata è risultato il predittore dominante del rischio di futura MRC, con un relevance score pari a 0,764. Per questa variabile l'algoritmo ha anche identificato un valore soglia (cioè il punto in cui si inverte la probabilità tra i due outcome): una deviazione standard ≥ 3 mL/min/1,73 m² è maggiormente correlata all'outcome MRC-SÌ, mentre valori < 3 mL/min/1,73 m² sono associati a una maggiore probabilità di non sviluppare MRC entro 3 anni.

Anche l'età alla visita è risultata un predittore rilevante, sebbene con un relevance score più basso (0,16). In questo caso il modello indica una maggiore correlazione con MRC-SÌ a partire da 68 anni, mentre al di sotto dei 61 anni il rischio appare ridotto; l'intervallo 61–68 anni rappresenta un'area di incertezza, senza una netta associazione con uno dei due outcome.

La durata di malattia segue in ordine di importanza (relevance score 0,085), con valori soglia pari a 14,4 anni, oltre i quali aumenta la correlazione con l'insorgenza di MRC, e 9 anni, al di sotto dei quali la correlazione è a favore di MRC-NO; anche in questo caso, l'intervallo 9–14 anni non mostra una chiara discriminazione.

L'albuminuria presenta un relevance score pari a 0,07 e un valore soglia >10 , al di sopra del quale è maggiormente associata all'insorgenza di MRC.

Il trend dell'eGFR compare anch'esso nel ranking dei predittori principali, con uno score di 0,055. Per questa variabile vanno però sottolineati due aspetti: (1) la forte variabilità dell'eGFR in molti pazienti della casistica considerata, determina una distribuzione del trend approssimativamente a campana, con un effetto confondente sulla classificazione; (2) la deviazione standard dell'eGFR, che quando assume valori più elevati è associata a MRC-SÌ, intercetta anche i casi con una marcata pendenza negativa, suggerendo che l'algoritmo abbia privilegiato la deviazione standard per la sua capacità di rappresentare contemporaneamente instabilità e declino del filtrato renale.

Per quanto riguarda la HbA1c, il numero di visite con valori $>7,5\%$ nei tre anni precedenti la visita indice risulta associato al rischio di MRC (relevance score 0,052). In particolare, un numero di eventi superiore a 2 è associato a un aumento del rischio di MRC, mentre valori inferiori a 1 sono associati all'assenza di MRC; il valore 2 rappresenta una fascia di rischio intermedio. Anche il trend della HbA1c mostra una certa rilevanza nel modello (score 0,032), ma, analogamente a quanto osservato per il trend dell'eGFR, la sua distribuzione approssimativamente normale nella coorte limita la capacità discriminante dei relativi valori soglia.

La creatininemia presenta uno score pari a 0,032: valori $>0,9$ sono più frequentemente correlati a MRC-SÌ, valori $<0,6$ a MRC-NO, con un intervallo 0,6–0,9 non chiaramente discriminante.

L'LDL-colesterolo segue con un relevance score pari a 0,027: valori <67 risultano associati a MRC-SÌ, mentre valori >108 sono correlati a MRC-NO.

Il numero di visite con terapia insulinica nei 3 anni precedenti la visita presenta uno score di 0,026 ed è maggiormente correlato a MRC-SÌ quando è >2 .

Il BMI ha uno score di 0,019, ma non mostra valori soglia chiaramente discriminanti.

La pressione arteriosa sistolica ha un relevance score di 0,017, con un netto valore soglia di 121 mmHg: valori inferiori sono associati a MRC-NO, valori superiori a MRC-SÌ.

Infine, l'uso di sartani alla visita ha uno score di 0,003 ed è più frequentemente osservato nei pazienti classificati come MRC-SÌ.

Commento sull'importanza del ruolo della deviazione standard dell'eGFR quale predittore indipendente di futura MRC

Gli studi pubblicati dimostrano in modo consistente che l'aumento della variabilità del tasso di filtrazione glomerulare (misurata come deviazione standard o coefficiente di variazione dei valori seriali di eGFR) è indipendentemente associato a un rischio più elevato di progressione verso l'insufficienza renale cronica nei pazienti diabetici. In un'ampia coorte di pazienti diabetici con malattia renale cronica (CKD) in stadio 3-4, ogni aumento unitario della deviazione standard dell'eGFR in un periodo di due anni è stato associato a un aumento del 7% del rischio di dialisi o morte nell'anno successivo, indipendentemente dall'eGFR medio, dalla pendenza dell'eGFR, dalle comorbidità e dai ricoveri precedenti[39]. Questa associazione è robusta in tutti gli stadi di CKD e persiste dopo l'aggiustamento per altri fattori di rischio.

Nello studio ADVANCE, una maggiore variabilità dell'eGFR nell'arco di 20 mesi ha predetto un aumento del rischio di esiti clinici maggiori—inclusa nefropatia di nuova insorgenza o in peggioramento e mortalità per tutte le cause—nel diabete di tipo 2, con un trend lineare positivo attraverso i terzili crescenti di variabilità[40]. Le analisi time-updated dello studio CRIC mostrano inoltre che ogni aumento di una deviazione standard nella variabilità dell'eGFR conferisce un rischio 5,97 volte maggiore di malattia renale terminale, un'associazione più forte rispetto a quella osservata per l'eGFR basale o lo slope dell'eGFR da soli[41].

Quando confrontata con altri fattori di rischio consolidati per la progressione della CKD nel diabete—come l'eGFR basale, lo slope dell'eGFR, l'albuminuria, l'ipertensione e il controllo glicemico—la variabilità dell'eGFR fornisce informazioni prognostiche indipendenti e additive. Sebbene il controllo glicemico inadeguato e l'albuminuria rimangano predittori dominanti del rapido declino dell'eGFR e della progressione della CKD, la variabilità dell'eGFR cattura cambiamenti dinamici della funzione renale che non sono riflessi da misure statiche o dal declino lineare, e il suo valore predittivo è comparabile o superiore ai fattori di rischio tradizionali nei modelli multivariati[39][40][41][42].

In sintesi, la variabilità dell'eGFR è un predittore forte e indipendente della progressione verso l'insufficienza renale cronica nei pazienti diabetici, con un valore predittivo che è almeno comparabile, e spesso additivo, rispetto ad altri importanti fattori di rischio come l'albuminuria, l'eGFR basale e il controllo glicemico [39] [40] [41] [42].

Vantaggi dati dalla previsione del rischio di MRC entro 3 anni

Vantaggi clinici: la 'Finestra di opportunità'

L'implementazione di un modello predittivo di rischio a 3 anni presenta benefici clinici immediati, sfruttando il tempo in cui la malattia è ancora reversibile o gestibile:

- **Intercettazione precoce (early warning):** la MRC molte volte è asintomatica fino agli stadi avanzati. I modelli di *Machine Learning* addestrati su dati longitudinali permettono di identificare i pazienti a rischio molto prima che i marcatori tradizionali superino le soglie di allarme definite dalle linee guida, anticipando la diagnosi in una fase in cui il tessuto renale può essere ancora recuperabile [43][44]
- **Stratificazione del rischio e terapia mirata:** il sistema permette d'intercettare anche i pazienti del tipo "fast progressors". Questo è cruciale per indirizzare tempestivamente i

pazienti ad alto rischio verso terapie nefro-protettive moderne come gli inibitori SGLT2, che hanno dimostrato massima efficacia se iniziate precocemente [45].

- **Prevenzione cardiovascolare:** poiché la CKD è un fattore di rischio indipendente per le malattie cardiovascolari, predire il calo del filtrato glomerulare (eGFR) significa prevenire infarti e ictus. Identificare precocemente il danno renale riduce drasticamente la morbidità cardiovascolare associata [46].

Benefici organizzativi e gestionali

L'adozione di algoritmi predittivi trasforma l'azione dell'organizzazione sanitaria da reattiva a proattiva:

- **Ottimizzazione delle risorse specialistiche:** l'uso della AI per il triage dei pazienti con diabete già seguiti da diversi specialisti permette di ridurre il numero di accessi (ad esempio nefrologici o diabetologici). I casi a basso rischio possono anche essere gestiti in sicurezza dalla Medicina Generale, mentre gli specialisti si concentrano sui casi a maggior rischio o complessi segnalati dall'algoritmo, migliorando l'efficienza e l'appropriatezza del sistema [47].
- **Pianificazione basata sui dati:** i modelli predittivi forniscono stime accurate a supporto della pianificazione della domanda dei servizi (es. posti dialisi, accessi ambulatoriali), permettendo un'allocazione delle risorse basata su dati reali di progressione/instabilità della malattia anziché su stime storiche [48].

Impatto sulla Qualità di Vita (QoL)

Il valore del progetto si può misurare anche nel miglioramento del benessere quotidiano del paziente:

- **Ritardo della terapia sostitutiva (RRT):** la diagnosi tardiva porta spesso a un ingresso traumatico in dialisi ("crash landing"). Anticipare la diagnosi migliora significativamente la qualità di vita correlata alla salute (HRQoL), preservando l'autonomia del paziente e la sua capacità lavorativa più a lungo [49][50].
- **Riduzione del carico farmacologico:** l'intervento precoce consente spesso di controllare la malattia attraverso modifiche dello stile di vita e un uso mirato dei farmaci, ma mirati, riducendo la necessità di politerapie, tipicamente richieste per gestire le complicanze avanzate e migliorando quindi l'aderenza [51].

Riduzione della mortalità

I dati evidenziano che la CKD agisce come un moltiplicatore di rischio di morte:

- **Prevenzione della mortalità Pre-Dialisi:** la maggior parte dei pazienti con CKD muore per cause cardiovascolari prima ancora di raggiungere lo stadio terminale della malattia renale. Un sistema di allerta precoce permette di intervenire tempestivamente sui principali fattori di rischio (ipertensione, dislipidemia) riducendo la mortalità della popolazione target [52].
- **Miglioramento della sopravvivenza a lungo termine:** studi di popolazione dimostrano che l'identificazione tempestiva e l'inserimento in percorsi di cura dedicati (PDPA) sono associati a una significativa riduzione della mortalità per tutte le cause rispetto alla gestione standard non strutturata [53].

Sostenibilità economica: contenimento dei costi

La CKD rappresenta uno degli oneri economici maggiori per i sistemi sanitari globali:

- **Risparmio sui costi diretti:** il costo di gestione di un paziente in stadio CKD 1-2 è stimato in poche centinaia di euro l'anno, contro gli oltre 40.000-50.000 euro annui per un paziente

in dialisi. Ritardare la progressione anche solo di pochi anni genera un risparmio netto per il SSN nell'ordine dei milioni di euro, rendendo l'intervento altamente *cost-effective* [54].

- **Riduzione dei costi indiretti:** la diagnosi precoce permette di ridurre le ospedalizzazioni, che comportano elevati costi e di limitare le spese sociali legate alla perdita di produttività lavorativa sia dei pazienti che dei loro caregiver [54]

L'applicazione AMD KDT (Kidney Digital Twin)

NB: la descrizione riportata di seguito rappresenta una prima versione sintetica di specifiche funzionali che verranno ampliate e validate dalla società scientifica.

Scopo dell'applicazione AMD KDT (Kidney Digital Twin)

AMD KDT (Kidney Digital Twin) è una WebApp progettata per migliorare l'appropriatezza terapeutica e gli outcome clinici nelle persone con diabete tipo 2, con un focus specifico sulla preservazione della funzione renale.

L'obiettivo principale è offrire ai diabetologi, ai nefrologi e ai medici coinvolti nella gestione del diabete uno strumento di formazione ed educazione scientifica basato su dati reali e modelli predittivi avanzati.

L'applicazione integra dati clinici storici con algoritmi di machine learning dotati di funzionalità di Explainable AI (XAI), consentendo al medico di esplorare e comprendere i fattori che influenzano la progressione della malattia renale. L'architettura aperta della piattaforma permette inoltre un'evoluzione continua, con l'integrazione futura di ulteriori moduli dedicati alla protezione della funzione renale nel paziente con diabete tipo 2.

Funzioni principali

AMD KDT supporta il clinico in due ambiti chiave:

- Valutazione dell'andamento della funzione renale: la WebApp fornisce una stima del rischio di progressione della malattia renale cronica (MRC), accompagnata da spiegazioni chiare e trasparenti sui principali fattori clinici che hanno contribuito alla previsione.
- Simulazioni what-if in tempo reale: il medico può esplorare scenari alternativi e stimare il valore dell'eGFR a 3 anni in base a diverse strategie terapeutiche, come l'impiego o meno di SGLT2-inibitori.

Utenti e contesto d'uso

- Utenti principali: diabetologi, nefrologi, medici di medicina generale ed altri specialisti con interesse specifico nella gestione della funzione renale nel diabete tipo 2.
- Contesto d'uso: l'applicazione può essere utilizzata in ambulatorio, in reparto o in contesti di formazione medico-scientifica. Non sostituisce il giudizio clinico, ma offre un supporto decisionale basato su evidenze quantitative e facilmente interpretabili.

Conoscenza su cui si basa l'applicazione

L'applicazione AMD KDT integra i modelli sviluppati nell'ambito dell'omonimo progetto, finalizzato a migliorare la gestione clinica delle persone con diabete di tipo 2 e a preservare la funzione renale. I modelli implementati nell'applicazione includono:

- Un modello di classificazione basato sul Machine Learning Trasparente per calcolare il rischio d'insorgenza della MRC entro 3 anni, utilizzando un approccio che garantisce trasparenza e interpretabilità delle decisioni previste dal sistema;

- Un modello di regressione che stima il valore dell'eGFR a 3 anni dalla visita in caso di utilizzo di SGLT2, per aiutare i medici a valutare l'impatto del trattamento;
- Un modello di regressione alternativo che stima il valore dell'eGFR a 3 anni dalla visita in caso di NON utilizzo SGLT2, per confrontare l'efficacia del trattamento rispetto a un gruppo senza terapia farmacologica mirata.

Questi modelli, costruiti su dati reali, permettono di fare previsioni informate e di personalizzare il trattamento per ogni paziente.

Autorizzazioni, amministrazione e requisiti di privacy

Autenticazione

Sono previsti 4 profili di utenti a cui corrispondono 3 gruppi di appartenenza.

- Diabetologo utilizzatore delle funzioni di AMD KDT: ogni diabetologo sarà associato ad un unico centro diabetologico e potrà gestire i dati dei pazienti, invocare i processi predittivi e generare report/estrazioni. Avrà visibilità su tutti i pazienti afferenti al centro di appartenenza.
- Eventuale operatore sanitario che aggiorna i dati dei pazienti (recuperandoli dalle fonti definite da AMD): non ha accesso a report né può eseguire modelli predittivi.
- L'amministratore in grado di creare nuovi centri, creare utenti e assegnarli ad un centro, e abilitarli ad accedere alle funzioni specifiche.
- Un superuser che avrà accesso completo per eseguire modifiche generali sul sistema, con privilegi superiori rispetto agli altri utenti..

Per entrambi i profili, Diabetologo e Operatore sanitario, l'accesso alla WebApp è consentito dopo la fase di autenticazione che avviene con login e password (o con invio di una passkey).

È prevista la gestione di password dimenticate.

L'anagrafica sarà gestita con login e password criptati in una tabella del database; eventuali dati descrittivi aggiuntivi per il medico o l'operatore saranno gestiti con un'altra tabella.

Amministrazione utenti

Da un apposito menu abilitato ai soli utenti del gruppo amministrazione sarà possibile creare, modificare, cancellare utenti (ma non lo storico delle analisi).

Il superuser potrà fare modifiche di tipo 'avanzato'.

Ogni intervento sarà registrato nel registro degli eventi, assieme alla data dell'evento.

Requisiti di sicurezza e privacy

- Gestione degli accessi tramite credenziali nominali.
- Visualizzazione solo dei pazienti per cui l'utente ha autorizzazione, secondo le politiche dell'ente (ruoli, unità operative).

Trattamento dei dati personali in conformità al GDPR e alla normativa nazionale con pseudo-anonimizzazione o anonimizzazione, in base alla decisione della società scientifica. In caso di pseudo-anonimizzazione verrà definito un ente terzo che conserverà i dati di collegamento.

Logging, audit e tracciabilità

L'applicazione dovrà registrare:

- Gli accessi degli utenti;
- Le esecuzioni dei modelli (data/ora, utente, modello, versione del modello);
- Eventuali errori di import o calcolo.

Queste informazioni devono essere esportabili per audit o per documentazione a fini di ricerca.

Funzionalità principali lato utente

Import e preparazione dei dati clinici

Per ciascun paziente l'applicazione deve consentire di:

- Imputare (o importare automaticamente in modalità da definire) i parametri necessari al funzionamento di AMD KDT, tra cui dati anagrafici, storia clinica e principali parametri metabolici, lipidici, pressori, renali e di complicanze del diabete di tipo 2.
- Calcolare, per ciascun indicatore rilevante, gli eventuali parametri dinamici richiesti dai modelli.

La WebApp app dovrà segnalare in modo chiaro se i dati disponibili non sono sufficienti per applicare correttamente uno o più modelli.

Gestione del paziente

L'applicazione deve permettere di:

- ricercare e selezionare un paziente tramite identificativo univoco anonimizzato;
- visualizzare un riepilogo sintetico dei principali dati anagrafici e clinici correlati con lo scopo applicativo.

La creazione e modifica dei dati anagrafici avviene nel sistema clinico sorgente; AMD KDT lavora in sola lettura sui dati importati.

Funzione di calcolo del rischio di MRC entro 3 anni

L'applicazione si basa su un modello di machine learning interpretabile (LLM / XAI), addestrato su dati di coorte reali (DB Annali AMD 2023).

Per ogni paziente selezionato, AMD KDT deve:

- eseguire i modelli utilizzando i dati pre-elaborati;
- calcolare la probabilità stimata di insorgenza di MRC entro l'orizzonte temporale definito (3 anni), suddividendo i risultati per outcome MRC-SI / MRC-NO;
- evidenziare eventuali incertezze nei dati (es. risultato da interpretare con cautela per dati incompleti);
- fornire una breve spiegazione testuale standardizzata ("template") del motivo per cui il paziente è stato classificato a un certo livello di rischio, basata sulle principali regole attivate dal modello.
- fornire i riferimenti bibliografici dalla letteratura scientifica a supporto della previsione effettuata.

Funzione di stima del filtrato glomerulare dopo 3 anni dalla visita

L'applicazione si basa su un modello di regressione addestrato su dati di coorte reali (DB Annali AMD 2023).

Per ogni paziente selezionato, AMD KDT deve:

- eseguire i modelli utilizzando i dati pre-elaborati;
- stimare il valore dell'eGFR dopo l'orizzonte temporale definito (3 anni);
- evidenziare eventuali incertezze nei dati (es. risultato da interpretare con cautela per dati incompleti);
- fornire i riferimenti bibliografici dalla letteratura scientifica a supporto della previsione effettuata.

Bibliografia

- [1] Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International* 2024;105:S117–314. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>.
- [2] Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, Neuen BL, Perkovic V. Chronic kidney disease. *The Lancet* 2021;398:786–802. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00519-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00519-5).
- [3] Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–60. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011303>.
- [4] Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H-H, et al. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011161>.
- [5] American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed NA, McCoy RG, Aleppo G, Balapattabi K, Beverly EA, et al. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care* 2025;48:S239–51. <https://doi.org/10.2337/dc25-S011>.
- [6] Pozo Garcia L, Thomas SS, Rajesh H, Navaneethan SD. Progress in the management of patients with diabetes and chronic kidney disease. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension* 2022;31:456–63. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000811>.
- [7] Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompont S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>.
- [8] Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>.
- [9] The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023;388:117–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>.
- [10] The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Long-Term Effects of Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2025;392:777–87. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2409183>.
- [11] Rossing P, Bakris G, Perkovic V, Pratley R, Tuttle KR, Mahaffey KW, et al. Effects of Semaglutide With or Without Concomitant Mineralocorticoid Receptor Antagonist Use in Participants With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: A FLOW Trial Prespecified Secondary Analysis. *Diabetes Care* 2025;48:1878–87. <https://doi.org/10.2337/dc25-0472>.
- [12] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>.
- [13] Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834–44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>.
- [14] Natale P, Green SC, Tunnicliffe DJ, Pellegrino G, Toyama T, Strippoli GF. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists for people with chronic kidney disease and diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2025;2025. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015849.pub2>.

- [15]Solis-Herrera C, Triplitt C. Non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Diabetes Obesity Metabolism* 2024;26:417–30. <https://doi.org/10.1111/dom.15327>.
- [16]Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:2219–29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>.
- [17]Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:2252–63. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110956>.
- [18]Penno G, Solini A, Bonora E, Orsi E, Fondelli C, Zerbini G, et al. Defining the contribution of chronic kidney disease to all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study. *Acta Diabetol* 2018;55:603–12. <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1133-z>.
- [19]Pugliese G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Nicolucci A, et al. Chronic kidney disease in type 2 diabetes: Lessons from the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicentre Study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2014;24:815–22. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2014.02.013>.
- [20]Abbafati C, Nieddu L, Monasta L. Measures of type 2 diabetes burden in Italy assessed using the AMD dataset over a twelve year span across the Great Recession. *Sci Rep* 2024;14:4901. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-54989-8>.
- [21]Viazi F, Russo GT, Ceriello A, Fioretto P, Giorda C, De Cosmo S, et al. Natural history and risk factors for diabetic kidney disease in patients with T2D: lessons from the AMD-annals. *J Nephrol* 2019;32:517–25. <https://doi.org/10.1007/s40620-018-00561-3>.
- [22]De Cosmo S, Viazi F, Pacilli A, Giorda C, Ceriello A, Gentile S, et al. Predictors of chronic kidney disease in type 2 diabetes: A longitudinal study from the AMD Annals initiative. *Medicine* 2016;95:e4007. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004007>.
- [23]Russo GT, Giandalia A, Lucisano G, Rossi MC, Piscitelli P, Pontremoli R, et al. Prevalence and clinical determinants of rapid eGFR decline among patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *European Journal of Internal Medicine* 2024;130:123–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2024.07.034>.
- [24]De Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care* 2022;45:3075–90. <https://doi.org/10.2337/dci22-0027>.
- [25]Navaneethan SD, Jolly SE, Sharp J, Jain A, Schold JD, Jr MJS, et al. Electronic health records: a new tool to combat chronic kidney disease? *CN* 2013;79:175–83. <https://doi.org/10.5414/CN107757>.
- [26]Jhamb M, Weltman MR, Devaraj SM, Lavenburg L-MU, Han Z, Alghwiri AA, et al. Electronic Health Record Population Health Management for Chronic Kidney Disease Care: A Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2024;184:737. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2024.0708>.
- [27]Jones JL, Lumsden NG, Simons K, Ta'eed A, De Courten MP, Wijeratne T, et al. Using electronic medical record data to assess chronic kidney disease, type 2 diabetes and cardiovascular disease testing, recognition and management as documented in Australian general practice: a cross-sectional analysis. *Fam Med Com Health* 2022;10:e001006. <https://doi.org/10.1136/fmch-2021-001006>.
- [28]Chu Y, Li S, Tang J, Wu H. The potential of the Medical Digital Twin in diabetes management: a review. *Front Med* 2023;10:1178912. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1178912>.

- [29]Zilich, R. Digital twins in diabetes care: transforming technology into clinical practice. *JAMD* 2025;28:53. <https://doi.org/10.36171/jamd25.28.1-2.7>.
- [30]De Domenico M, Allegri L, Caldarelli G, d'Andrea V, Di Camillo B, Rocha LM, et al. Challenges and opportunities for digital twins in precision medicine from a complex systems perspective. *Npj Digit Med* 2025;8:37. <https://doi.org/10.1038/s41746-024-01402-3>.
- [31]Su C, Wang P, Foo N, Ho D. Optimizing metabolic health with digital twins. *Npj Aging* 2025;11:20. <https://doi.org/10.1038/s41514-025-00211-6>.
- [32]Fatehi M. How Digital Twins Are Revolutionizing Diabetes Care. *Digital Health Perspectives*. 2025.
- [33]Muselli M, Ferrari E. Coupling Logical Analysis of Data and Shadow Clustering for Partially Defined Positive Boolean Function Reconstruction. *IEEE Trans Knowl Data Eng* 2011;23:37–50. <https://doi.org/10.1109/TKDE.2009.206>.
- [34]Muselli M. Switching Neural Networks: A New Connectionist Model for Classification. In: Apolloni B, Marinaro M, Nicosia G, Tagliaferri R, editors. *Neural Nets*, vol. 3931, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2006, p. 23–30. https://doi.org/10.1007/11731177_4.
- [35]Verda D, Parodi S, Ferrari E, Muselli M. Analyzing gene expression data for pediatric and adult cancer diagnosis using logic learning machine and standard supervised methods. *BMC Bioinformatics* 2019;20:390. <https://doi.org/10.1186/s12859-019-2953-8>.
- [36]Muselli M. Extracting knowledge from biomedical data through Logic Learning Machines and Rulex. *EMBnet j* 2012;18:56. <https://doi.org/10.14806/ej.18.B.549>.
- [37]Cassano G, Tripodi EM. Il regolamento europeo sull'Intelligenza Artificiale. vol. 978-8891670885. Maggioli Editore; 2024.
- [38]Iaselli M. Commentario alla legge sull'intelligenza artificiale. Principi, governance e applicazioni settoriali. Legge 23 settembre 2025, n. 132. EPC editore; 2025.
- [39]Tseng C-L, Lafrance J-P, Lu S-E, Soroka O, Miller DR, Maney M, et al. Variability in estimated glomerular filtration rate values is a risk factor in chronic kidney disease progression among patients with diabetes. *BMC Nephrol* 2015;16:34. <https://doi.org/10.1186/s12882-015-0025-5>.
- [40]Jun M, Harris K, Heerspink HJL, Badve SV, Jardine MJ, Harrap S, et al. Variability in estimated glomerular filtration rate and the risk of major clinical outcomes in diabetes: Post hoc analysis from the ADVANCE trial. *Diabetes Obesity Metabolism* 2021;23:1420–5. <https://doi.org/10.1111/dom.14351>.
- [41]Nishiwaki H, Missikpode C, Ricardo AC, Yang W, Anderson AH, Lash JP, et al. Time-Updated Estimated GFR Variability Is Associated With Mortality, Cardiovascular Disease, and End-Stage Kidney Disease in Patients With CKD: Findings From the CRIC Study. *American Journal of Kidney Diseases* 2025;85:695-703.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2025.01.010>.
- [42]Shah HS, McGill JB, Hirsch IB, Wu C, Galecki A, De Boer IH, et al. Poor Glycemic Control Is Associated With More Rapid Kidney Function Decline After the Onset of Diabetic Kidney Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2024;109:2124–35. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae044>.
- [43]Wang T, Zhou Z, Ren L, Shen Z, Li J, Zhang L. Prediction of the risk of 3-year chronic kidney disease among elderly people: a community-based cohort study. *Renal Failure* 2024;46:2303205. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2024.2303205>.
- [44]Tangri N, Ferguson TW, Bamforth RJ, Leon SJ, Arnott C, Mahaffey KW, et al. Machine learning for prediction of chronic kidney disease progression: Validation of the Klinrisk model in the CANVAS Program and CREDENCE trial. *Diabetes Obesity Metabolism* 2024;26:3371–80. <https://doi.org/10.1111/dom.15678>.

- [45] Bhachu HK, Cockwell P, Subramanian A, Adderley NJ, Gokhale K, Fenton A, et al. Impact of Using Risk-Based Stratification on Referral of Patients With Chronic Kidney Disease From Primary Care to Specialist Care in the United Kingdom. *Kidney International Reports* 2021;6:2189–99. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.05.031>.
- [46] Briasoulis A, Bakris GL. Chronic Kidney Disease as a Coronary Artery Disease Risk Equivalent. *Curr Cardiol Rep* 2013;15:340. <https://doi.org/10.1007/s11886-012-0340-4>.
- [47] Gulamali FF, Sawant AS, Nadkarni GN. Machine learning for risk stratification in kidney disease. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension* 2022;31:548–52. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000832>.
- [48] Jha V, Al-Ghamdi SMG, Li G, Wu M-S, Stafylas P, Retat L, et al. Global Economic Burden Associated with Chronic Kidney Disease: A Pragmatic Review of Medical Costs for the Inside CKD Research Programme. *Adv Ther* 2023;40:4405–20. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02608-9>.
- [49] International Society of Nephrology. Early diagnosis of chronic kidney disease A discussion paper for building resilience and sustainability of healthcare systems 2021.
- [50] Nguyen NTQ, Cockwell P, Maxwell AP, Griffin M, O'Brien T, O'Neill C. Chronic kidney disease, health-related quality of life and their associated economic burden among a nationally representative sample of community dwelling adults in England. *PLoS ONE* 2018;13:e0207960. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207960>.
- [51] Whaley-Connell A, et Al. The importance of early identification of chronic kidney disease. *Mo Med* 2011;108(1):25-8.
- [52] Chen H, Huang Y, Chen L. Ensemble machine learning for predicting renal function decline in chronic kidney disease: development and external validation. *Front Med* 2025;12:1598065. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1598065>.
- [53] Tur-Sinai A. Needs for AI modelling in CKD using Big Data and how to assess its cost-effectiveness n.d.
- [54] Pesce F, Bruno G, Colombo G, Di Matteo S, Maurizi AR, Mongelli V, et al. Clinical and Economic Impact of Early Diagnosis of Chronic Kidney Disease in General Practice: The Endorse Study. *CEOR* 2024;Volume 16:547–55. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S470728>.